

## Artigo de Revisão

# Trombose Venosa Esplâncnica: Fatores de Risco

Tiago A. Espada Guerreiro

*Serviço de Hematologia Clínica do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto*

## ABSTRACT

Splanchnic vein thrombosis (SVT), although rare, is a potentially life-threatening disease, and its clinical course can be complicated by intestinal ischemia and gastrointestinal hemorrhage. The entity encompasses Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. Risk factors can be local or systemic. The aetiology of SVT is complicated since genetic, acquired and local factors interact in the pathogenesis. Among the inherited thrombophilia, factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations play an important role. Regarding the acquired risk factors, myeloproliferative neoplasms (MPN) are the most frequent. SVT can be the presenting manifestation of these neoplasms, however its diagnosis remains difficult, and more effective criteria are needed. The JAK2 V617F mutation is recurrent in MPN, being inclusively reported as a marker for occult MPN in patients with SVT. The germline JAK2 46/1 haplotype has been associated with the development of JAK2 V617F positive as well as negative MPNs. It has also been related with the development of JAK2 V617F positive SVT. Thus, in patients diagnosed with MPN, both haplotype 46/1 and JAK2 V617F mutation might be regarded as potential markers for the development of SVT. Other acquired risk factors are oral contraceptives, pregnancy and puerperium, hepatic cirrhosis, splenectomy, infection and abdominal trauma.

Timely diagnosis of SVT remains challenging because of a possible asymptomatic presentation as well as the low specificity of its main symptoms. Thus, it is of major importance to recognize SVT risk factors in order to correctly manage the disease.

**Keywords:** Splanchnic vein thrombosis; Budd-Chiari syndrome; Portal vein thrombosis; Risk factors; Inherited thrombophilia; Myeloproliferative Neoplasms.

## RESUMO

A Trombose venosa esplâncnica (TVE), apesar de rara, é uma patologia potencialmente fatal, podendo complicar-se por isquemia intestinal e hemorragia gastrointestinal. Esta entidade engloba o síndrome Budd-Chiari e a trombose venosa portal. Os fatores de risco podem ser locais ou sistémicos. A etiologia da TVE é complexa, uma vez que fatores genéticos, adquiridos e locais interagem na sua patogénese. Entre as trombofilias hereditárias, as mutações do fator V de Leiden e do gene da protrombina G20210A assumem maior importância. Relativamente aos fatores de risco adquiridos, as neoplasias mieloproliferativas (NMP) são as mais prevalentes. As TVEs podem constituir a primeira manifestação clínica destas neoplasias, no entanto, o seu diagnóstico permanece um desafio, sendo necessários mecanismos mais eficazes para a sua detecção. A mutação JAK2 V617F encontra-se frequentemente associada às NMPs, podendo inclusivamente ser encontrada nos doentes com NMP não classificáveis que desenvolvem TVEs. O haplótipo hereditário JAK2 46/1 tem sido associado ao desenvolvimento de NMPs em doentes portadores, ou não, da mutação JAK2 V617F. Este haplótipo tem sido também associado ao desenvolvimento de TVE em indivíduos portadores da mutação JAK2 V617F. Assim, em doentes com NMPs, quer o haplótipo JAK2 46/1, quer a mutação JAK2 V617F, poderão constituir potenciais marcadores para o desenvolvimento de TVE. Os contraceptivos orais, a gravidez e o puerpério, a cirrose hepática, a esplenectomia, a infeção e o trauma abdominal são outros fatores de risco locais importantes no contexto de TVE.

O diagnóstico atempado da TVE permanece um desafio devido à baixa especificidade dos seus principais sintomas, assim como à possibilidade de se apresentar de forma assintomática. Desta forma, é de crucial importância o reconhecimento dos principais fatores de risco para a TVE no sentido de abordar eficazmente o doente.

**Palavras-chave:** Trombose venosa esplâncnica; Síndrome de Budd-Chiari; Trombose da veia porta; Fatores de risco; Trombofilia hereditária; Neoplasias Mieloproliferativas.

---

## INTRODUÇÃO

A Trombose Venosa é o terceiro distúrbio cardiovascular mais comum, depois da Cardiopatia Isquêmica e do Acidente Vascular Cerebral. A sua patogênese é multifatorial, resultando da interação de fatores genéticos e adquiridos [1].

A Trombose Venosa Esplâncnica (TVE) é, por sua vez, um evento pouco comum [1-3], que engloba a oclusão das veias que constituem quer o sistema venoso portal, quer o sistema venoso hepático, também conhecido por Síndrome de Budd-Chiari [2]. Apesar de ser uma doença rara, a TVE é potencialmente fatal, uma vez que a sua evolução clínica pode ser complicada por isquemia intestinal ou hemorragia a partir do trato gastrointestinal [3].

Com os avanços nos meios complementares de diagnóstico, nomeadamente nas técnicas de imagem como ultrassonografia com doppler, tomografia axial computadorizada (TAC) e ressonância magnética nuclear (RMN), o diagnóstico da TVE pode ser realizado precocemente. No entanto, dada à inespecificidade dos seus sintomas principais, bem como à possibilidade de um estado assintomático, o diagnóstico atempado da TVE permanece um grande desafio [3].

Os principais fatores de risco das TVEs são distintos dos associados às trombozes venosas noutros locais [3]. As neoplasias mieloproliferativas (NMP) constituem o fator de risco adquirido mais importante para a ocorrência de TVE. São atualmente alvo de inúmeras investigações, nomeadamente no que concerne à importância da mutação JAK2 V617F como marcador molecular destas neoplasias. A esplenectomia, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular constituem igualmente importantes causas de TVE, em particular das trombozes venosas portais. As trombofilias hereditárias como a mutação do fator V de Leiden e a mutação do gene da protrombina G20210A, estão frequentemente associadas à TVE [1-4].

Dada à raridade da TVE, bem como ao facto desta doença poder cursar com complicações potencialmente fatais, torna-se absolutamente indispensável conhecer os fatores de risco que estão na base da sua patogênese, no sentido de otimizar a abordagem diagnóstica e terapêutica destes doentes [4].

---

## DEFINIÇÃO

A entidade TVE é usada para indicar quer o síndrome de Budd-Chiari (SBC), quer a trombose venosa portal (TVP) [5].

A TVP resulta da obstrução dos vasos esplâncnicos que constituem o sistema venoso portal [5]. Também inclui a formação de cavernomas portais e o desenvolvimento de hipertensão portal, os quais estão associados a doença de longa duração. A oclusão isolada da veia esplênica, mesentérica superior, assim como, da veia porta associada a doença hepática crónica ou neoplasia, não se define como TVP [2, 8]. O sistema venoso portal direciona o sangue proveniente do trato gastrointestinal abdominal, baço, pâncreas e vesícula biliar para o fígado. A veia porta é formada pela união das veias mesentérica superior e esplênica. Na região porta-hepática, a veia porta divide-se nos ramos direito e esquerdo, os quais são posteriormente distribuídos por segmentos através do fígado; as vénulas portais terminais drenam para os sinusóides. Subsequentemente, o fluxo venoso hepático é drenado para a veia cava inferior (VCI) a partir de três veias hepáticas [2].

O SBC é definido como uma obstrução do fluxo venoso hepático em qualquer região entre as pequenas veias hepáticas e a junção da VCI com a aurícula direita. A obstrução do fluxo pode também ser causada por doença hepática veno-oclusiva (síndrome de obstrução sinusoidal) ou doença cardíaca associada a doença ventricular direita, não incluídas nesta definição [7].

O SBC pode ser primário ou secundário. Primário quando a obstrução resulta de uma lesão venosa endoluminal (trombose ou rede). O Secundário ocorre quando a obstrução resulta da presença de material extra-vascular no lúmen (ex: tumor ou massa parasitária), ou de compressão extrínseca, por abscessos, cistos ou tumores [7].

---

## EPIDEMIOLOGIA

O SBC é um distúrbio raro, com uma incidência anual de 0,4-0,8 por milhão de indivíduos nos países ocidentais [2,7-9] e de 0,1 por milhão no Japão [2,7]. Relativamente à sua prevalência, esta é de 1,4 por milhão no Ocidente [2,10], enquanto no Japão é de 2,4 por milhão de indivíduos [2,7].

Relativamente à TVP, nos anos 80 a incidência anual estimada era inferior a 4 por milhão de indivíduos. Estudos recentes baseados em autópsias sugerem estar presente em aproximadamente 1% dos casos, sendo 1/3 atribuídos à obstrução extra-hepática da veia porta (OEHP) e 2/3 associados a cirrose ou hepatocarcinoma [2,11]. A incidência anual da trombose venosa mesentérica superior (TVM) é de 2,7 por 100 mil indivíduos [12]. A TVM isolada é rara, estando geralmente associada a OEHP (65% dos casos) ou a trombose da veia esplénica [13,14].

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

### Síndrome Budd-Chiari (SBC)

A obstrução pós-hepática associada ao SBC tem como consequência o aumento da pressão sinusoidal, o que pode levar a necrose perisinusoidal e eventualmente a insuficiência hepática. Hepatomegalia, esplenomegalia, dor abdominal no quadrante superior direito, e ascite, ocorrem na maioria dos doentes, enquanto que icterícia moderada e ligeira elevação das aminotransferases podem ocorrer numa minoria de indivíduos com formas de doença crónica [15,16]. Pode ainda desenvolver-se hipertensão portal, sendo a OEHP concomitante em cerca de 14-18% dos casos [15, 17].

Os sintomas do SBC dependem da extensão e da rapidez de instalação da obstrução do fluxo sanguíneo hepático, bem como da descompressão hepática via fluxo sanguíneo colateral; assim, a doença poderá apresentar-se de forma fulminante, aguda, subaguda ou crónica [18]. O SBC fulminante é raro (5% dos casos). Tem início súbito, e está associado a necrose hepatocelular e encefalopatia hepática. A forma aguda do SBC surge em 20% dos doentes e pode associar-se a ascite e necrose hepática, sem que haja formação de circulação venosa colateral. O SBC crónico é a forma de apresentação mais comum desta doença, ocorrendo em 60% dos casos, estando associado frequentemente a sintomas de hipertensão portal e cirrose hepática [19]. Os restantes 15% de doentes com SBC são assintomáticos, na medida em que uma veia hepática patente ou grandes veias colaterais podem preservar o fluxo sanguíneo hepático [20].

Todavia, um estudo multicêntrico recente demonstrou uma prevalência de SBC assintomático significativamente mais baixa (3%) que em estudos prévios [17]. O mesmo estudo documentou uma taxa de mortalidade aos 6 meses de 10% [17]. Quanto à sobrevida dos doentes a 10 anos, verificou-se ser de 57%-62% [15, 21]. Constatou-se

também que o prognóstico agrava na presença concomitante de OEHP [22].

Constituem achados imagiológicos importantes para o diagnóstico do SBC a oclusão das veias hepáticas, da VCI, ou de ambos. O aumento do lobo caudado, o qual pode comprimir a VCI, o aumento homogéneo do fígado, a presença de vasos colaterais intrahepáticos e nódulos hipervasculares devem também ser valorizados [23]. A ecografia com doppler tem uma taxa de detecção de aproximadamente 90% [23]. A TAC e RMN permitem a avaliação da ascite, da patência da veia hepática e da VCI, e da hipertrofia do lobo caudado. No SBC agudo o fígado apresenta-se com uma forma irregular devido à diminuição do reforço periférico em consequência da estase portal e sinusoidal. Nas formas subaguda e crónica do SBC, os vasos colaterais porto-sistémicos e intrahepáticos são frequentemente visualizados. O SBC crónico é caracterizado pelo desenvolvimento de múltiplos nódulos regenerativos, em resposta à perda focal de perfusão portal e hiper-arterialização de áreas com fluxo venoso hepático preservado.

### Trombose Venosa Portal (TVP)

A TVP pode ocorrer de forma aguda ou crónica. A trombose aguda caracteriza-se pelo início súbito de dor abdominal. Sintomas como náusea, febre e diarreia podem estar presentes. Achados característicos de hipertensão portal crónica como hemorragias gastrointestinais, ascite, circulação colateral portossistémica, ou hiperesplenismo, estão ausentes. A função hepática é normal, na ausência de doença hepática subjacente, devido ao aumento compensatório do fluxo sanguíneo arterial hepático, bem como ao rápido desenvolvimento de veias colaterais. Caso as veias mesentéricas, juntamente com a porta, estejam obstruídas, o risco de isquemia intestinal e subsequente enfarte é considerável. Ocasionalmente a TVP pode ser diagnosticada como uma forma crónica podendo ser assintomática [24]. Resulta, geralmente, de uma sequele tardia de trombose, e é normalmente definida através da presença de um cavernoma portal. Esta patologia caracteriza-se pela substituição da veia porta por tecido fibroso e pelo desenvolvimento de vasos colaterais periportais. Poderá associar-se a hipertensão portal, com esplenomegalia e hemorragias por varizes esofágicas, que ocorrem a uma frequência aproximada de 12 % pacientes/ano [25]. A colangiopatia portal e a encefalopatia hepática são manifestações menos comuns [23]. A sobrevida a 10 anos dos doentes com TVP ronda

os 54%. Na ausência de cancro, cirrose e trombose da veia mesentérica, a taxa de sobrevivência pode aumentar até cerca de 81% [26]. A taxa de mortalidade dos doentes que associam OEHVP crónica a TVM é de 5% ao fim de 1 ano [26].

Atualmente, a crescente disponibilidade de exames de imagem permite fazer o diagnóstico de TVP aguda em cerca de 50% dos doentes adultos [25]. A sensibilidade da ecografia é de cerca de 89%, sendo inferior em casos de TVM isolada, devido à sobreposição de gás intestinal. À RMN ou TAC com contraste pode identificar-se a lesão trombótica, apresentando-se como uma imagem pouco atenuada, com reforço do bordo, e eventualmente acompanhada de dilatação do vaso a montante. São também visualizadas, por vezes, alterações na densidade do parênquima hepático, decorrentes de anomalias venosas[27].

---

## FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para a trombose venosa esplâncnica podem ser locais ou sistémicos, e os últimos são influenciados por fatores hereditários ou adquiridos (Quadro 1 e 2 ) [2].

No que diz respeito aos fatores de risco hereditários para TVE, a mutação do gene do fator V de Leiden G1691A e a mutação do gene da protrombina G20210A são os mais comuns [4]. Relativamente aos fatores adquiridos, as NMPs são a causa mais frequente de TVE, enquanto os anticorpos antifosfolipídicos e a hiperhomocisteinemia têm sido pouco associados. Os anticoncepcionais orais, infeções, doenças inflamatórias crónicas, síndrome de Behcet e doença inflamatória intestinal, tumores, hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), gravidez, puerpério e má nutrição, são fatores de risco locais, adquiridos para TVE [2,4].

No entanto, inúmeros estudos têm revelado, na base das TVEs, uma etiologia multifatorial, ocorrendo em 10-46 % dos doentes com SBC [16, 17, 28-30] e em 10-64% dos indivíduos com TVP [26, 28–31]. Assim, justifica-se uma avaliação extensa do perfil trombofílico destes doentes, no sentido de otimizar a sua abordagem clínica e terapêutica [2,4].

### FATORES DE RISCO HEREDITÁRIOS

A trombofilia hereditária está presente em pelo menos 1/3 dos doentes com TVE e as mutações do gene do fator V de Leiden G1691A e do gene da protrombina G20210A são as mais frequentemente encontradas em

doentes com SBC e TVP, respectivamente [18, 28]. A perda da função anticoagulante por deficiência hereditária da proteína S (PS), proteína C (PC) e antitrombina (AT), são também outras causas de trombofilia hereditária encontradas em doentes com TVE [2, 4, 18]. A Hiperhomocisteinemia por defeitos na via metabólica pode ser hereditária, mas há muitas outras causas adquiridas de hiperhomocisteinemia [4].

### Mutação do Fator V de Leiden (FVL)

A mutação do gene do fator V de Leiden (FVL), descoberta em 1994, é o fator de risco genético mais importante da trombose venosa, e trata-se de uma alteração hereditária, autossómica dominante, que interfere na atuação da proteína C activada, que é um dos fatores reguladores do sistema de coagulação e que atua na inativação proteolítica do fator Va e do fator VIIIa. Esta alteração decorre da troca da arginina 506 do fator V por uma glutamina (R506Q), induzindo a resistência à proteína C ativada, que determina uma clivagem e inativação insatisfatória do fator Va, levando à sua acumulação e consequente aumento do risco de trombose [32, 33]. A identificação da mutação do gene do FVL como causa da resistência da proteína C activada, constituiu um importante avanço na compreensão da patogénese dos distúrbios trombóticos esplâncnicos: SBC e TVP [4, 34].

Nos países ocidentais, a prevalência desta mutação na população geral é de 0,45-10% , e em doentes com trombose venosa situa-se entre 10-37%, constituindo atualmente o marcador de trombofilia hereditária mais frequentemente identificado [4, 35, 36]. No entanto, na Ásia, particularmente na Índia, a prevalência da mutação FVL é muito baixa, quer na população geral, quer no grupo de doentes com trombose venosa [4, 37].

Em geral, vários estudos indicam que a prevalência da mutação FVL é maior no SBC, podendo variar entre 6.8-31.8%, do que na TVP (2.3-16.7%) [2,4, 38]. No entanto, não existe consenso entre todos os autores [39].

Verificou-se também, nos doentes que se apresentam com SBC, uma especificidade de local, na medida em que a obstrução ocorre mais frequentemente ao nível da VCI do que nas veias hepáticas [4, 40].

Documentou-se a associação da mutação FVL a outros fatores de risco, hereditários ou adquiridos, nomeadamente no estudo de Deltenre *et al.*(2001), onde tal se verificou em 70% dos doentes portadores da referida mutação. Por este motivo, sugeriu-se que a

### Quadro 1. Causas de Síndrome de Budd-Chiari (SBC) em adultos.

Fatores de Risco Locais (%)	% de doentes	Fatores de Risco Sistêmicos(%)	% de doentes
Adquiridos		Hereditários	
Câncer	6-7	Deficiência de Antitrombina	2-5
Cirrose	8-14	Deficiência de Proteína C	2-9
Infecção Abdominal	7	Deficiência de Proteína S	3-7
Abcesso Hepático	2	Fator V de Leiden	4-26
Doença Inflamatória Intestinal	3-8	Protrombina G20210A	3-8
Redes Membranosas	1-4 (Ocidente)- 30(Oriente)		
Circunstanciais		Adquiridos	
Cirurgia Abdominal	2-23	Neoplasias Mieloproliferativas (NMP)	23-49
Esplenectomia	2	JAK2 V617F (com NMP sintomática)	57-100
Trauma Abdominal	10	JAK2 V617F (sem NMP sintomática)	44
		Anticorpos Antifosfolípidos	1-11
		Doença de Behçet	4-9
		Doenças Autoimunes	10-13
		Hemoglobinúria Paroxística Noturna	2-19
		Hiperhomocisteinemia	2-9
		Circunstanciais*	
		Contraceptivos Orais	15-50
		Terapêutica de Substituição Hormonal	14
		Gravidez ou Puerpério	4-16

Adaptado de De Stefano *et al.* (2010) [2].

\*Porcentagem calculada a partir do número de mulheres

Os valores percentuais correspondem a intervalos de taxas provenientes de estudos individuais e de artigos de revisão.

### Quadro 2. Causas de Trombose Venosa Portal em Adultos.

Fatores de Risco Locais (%)	% de doentes	Fatores de Risco Sistêmicos(%)	% de doentes
Adquiridos		Hereditários	
Câncer	13-24	Deficiência de Antitrombina	1-2
Cirrose	17-18	Deficiência de Proteína C	1-9
Infecção Abdominal	10	Deficiência de Proteína S	1-5
Abcesso Hepático	3-5	Fator V de Leiden	3-8
Doença Inflamatória Intestinal	1-4	Protrombina G20210A	3-22
Pancreatite	6-19		
Colecistite	2-7		
Apendicite	1		
Linfadenite Tuberculosa	3		
Onfalite neonatal	1-6		
Circunstanciais		Adquiridos	
Cirurgia Abdominal	10-30	Neoplasias Mieloproliferativas (NMP)	6-23
Esplenectomia	7	JAK2 V617F (com NMP sintomática)	78-100
Colecistectomia	3-12	JAK2 V617F (sem NMP sintomática)	27
Gastrectomia	3	Anticorpos Antifosfolípidos	3-13
Transplante Hepático	2	Doenças Autoimunes	1-4
Trauma Abdominal	1-3	Hemoglobinúria Paroxística Noturna	1-2
		Hiperhomocisteinemia	9-19
		Aumento dos níveis do Fator VIII	60
		Circunstanciais*	
		Contraceptivos Orais	15-30
		Terapêutica Hormonal de Substituição	3
		Gravidez ou Puerpério	2-3

Adaptado de De Stefano *et al.* (2010) [2]

\*Porcentagem calculada a partir do número de mulheres

Os valores percentuais correspondem a intervalos de taxas provenientes de estudos individuais e de artigos de revisão.

mutação FVL, por si só, não induz trombose, tendo um fraco potencial trombogénico. Assim, provavelmente atuará como substrato para outros fatores de risco activarem o seu potencial trombogénico [4]. Portanto, mesmo na presença de doentes com SBC ou TVP portadores da mutação FVL, uma anamnese completa e a identificação de outros fatores de risco hereditários ou adquiridos é fundamental para uma correcta abordagem do doente [4].

#### **Mutação da Protrombina G20210A**

A mutação da protrombina (PT) G20210A, descrita pela primeira vez por Poort et al. (1996), está associada à produção excessiva de protrombina e consequente estado pró-trombótico [4]. Esta mutação está presente em 0.7-4% da população geral e em mais de 8% dos doentes com trombose venosa profunda nos países ocidentais [42]. Na Índia, e em muitos outros países Asiáticos, a mutação não foi detectada, não estando o seu rastreio geralmente indicado nestas populações [4, 35, 29].

Verificou-se que os indivíduos heterozigóticos apresentavam um aumento do risco de trombose de cerca de 2-3 vezes [4].

Vários estudos são consensuais no que diz respeito à prevalência desta mutação nos doentes com TVE, parecendo haver uma forte associação da mutação da protrombina com a TVP (0-23,8%), não se verificando o mesmo com o SBC (0-6,4%) [4, 38, 43]. Uma meta-análise recente reforçou este achado, demonstrando em portadores da mutação do gene da protrombina G20210A um risco 5 vezes maior de TVP, enquanto em portadores da mutação FVL, se verificou um aumento de risco inferior, de cerca de 2 vezes [4, 2, 38, 43]. Assim se conclui que a TVP está fortemente associada à mutação do gene da protrombina G20210A, da mesma forma que o SBC se associa à mutação FVL [4].

#### **Deficiência dos Anticoagulantes Naturais**

O diagnóstico das deficiências hereditárias das proteínas C (PC), S (PS) e antitrombina (AT) em doentes com SBC e TVP deve ser correctamente interpretado, uma vez que a sua deficiência pode ser adquirida como consequência da diminuição da síntese hepática, por insuficiência de órgão, que pode ocorrer na TVE [17, 38, 43], por acção de anticoagulantes orais, ou por consumo destes fatores durante episódios de doença aguda [4]. Verificou-se, num estudo, que apenas a PC estaria significativamente associada a ambos os distúrbios, quer

à TVP, quer ao SBC [29]. Outros estudos não demonstraram uma diferença significativa na prevalência das PC, PS e AT entre os grupos controlo (sem doença) e os doentes com trombose venosa profunda ou TVP [29, 44].

Assim, no que diz respeito à deficiência dos inibidores naturais da coagulação, verifica-se uma grande variedade dos dados sobre a sua prevalência, o que se deve parcialmente ao facto dos estudos realizados não terem sido conclusivos ou por ter sido subvalorizada a deficiência hereditária destes anticoagulantes naturais face às evidências da sua deficiência adquirida secundária à insuficiência hepática [4, 45]. No entanto parece ser consensual entre vários autores que a deficiência destas proteínas assume um papel importante na patogénese das TVEs [45].

#### **Hiperhomocisteinemia e Polimorfismo Metileno tetrahidrofolato redutase 677TT (MTHFR)**

Tem-se questionado em trabalhos recentes o papel que a hiperhomocisteinemia (HH) apresenta na patogénese do trombose venosa, não se verificando, aparentemente um aumento do risco trombótico. Porém, existe ainda pouca informação disponível sobre tromboses em locais pouco usuais, como a TVE [46].

Alguns estudos confirmaram que a homozigotia para a mutação C677T da 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) constitui um fator de risco para TVE. Em doentes cirróticos foi também documentada uma forte associação entre homozigóticos MTHFR 677TT e a TVP. No entanto outros estudos não confirmaram esta associação [47,48].

Constatou-se também que a homozigotia para a mutação MTHFR parece estar associada a um aumento de cerca de 25% dos níveis da homocisteína. Assim, alguns estudos têm procurado esclarecer o papel que a mutação poderá exercer, não só isoladamente, mas também em associação com a HH, no desenvolvimento de TVE. A conclusão a que os autores Vaya *et al.* (2010) chegaram foi a de que não haveria relação entre a HH associada à mutação com o desenvolvimento de TVP.

No entanto, não existe consenso entre os autores, pelo que mais estudos serão necessários para esclarecer estes dados.

#### **FATORES DE RISCO ADQUIRIDOS**

##### **Anticorpos Antifosfolipídicos**

A presença de anticorpos antifosfolipídicos (AAF) pode ser um distúrbio primário ou secundário a uma variedade



de condições, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e outros distúrbios autoimunes, ou após administração de determinados fármacos. A presença destes anticorpos está associada ao aumento de risco de trombozes venosas ou arteriais, trombocitopenia, ou abortos recorrentes [49, 50]. A hipertensão portal idiopática foi também documentada, embora em poucos estudos, como estando associada à presença destes anticorpos. No entanto, o papel dos AAF na patogênese da TVE não está ainda completamente estabelecido [4].

#### **FATORES DE RISCO LOCAIS**

Os fatores de risco locais, são causas raras de SBC [2, 16, 28]. No entanto, parecem associar-se à TVP, tendo sido identificados em pelo menos 1/3 dos doentes com este distúrbio [2, 24]. Doenças inflamatórias ou neoplásicas abdominais, trauma cirúrgico da veia porta e cirrose hepática, são considerados importantes fatores de risco para TVP [2]. Verificou-se, o desenvolvimento de TVP em cerca de 5% dos doentes submetidos a esplenectomia, especialmente naqueles com cancro, NMP ou anemia hemolítica [51]. Constatou-se ainda que TVP era uma complicação da cirrose hepática em cerca de 10-20% dos doentes [52].

#### **OUTROS FATORES DE RISCO**

A gravidez, o puerpério e os contraceptivos orais são fatores de risco circunstanciais conhecidos que potenciam o desenvolvimento de SBC em doentes com trombofilia [2, 4, 38]; No entanto, não se verificou, ainda, uma associação destes fatores com a TVP [4, 53].

Especificamente, estudos demonstraram que os contraceptivos orais eram responsáveis por um risco 2-4 vezes aumentado de desenvolvimento de SBC [38, 54] particularmente no território das veias hepáticas [54].

A doença de Behcet foi outro fator de risco identificado para TVE [4], complicando-se mais frequentemente como SBC (26% dos eventos oclusivos), principalmente no território da VCI [55].

No que concerne à hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), também se verificou que o SBC era responsável pela maioria dos eventos trombóticos (41%), sendo a principal causa de morte nestes doentes [2, 4, 56].

Níveis aumentados do fator VIII foram associados à TVE [57]. No entanto, como o fator VIII é uma proteína de fase aguda, o seu aumento pode traduzir lesão hepática, e não propriamente um estado trombofílico. Assim, neste contexto, a análise de outras proteínas de fase aguda

deve ser sempre realizada no sentido de confirmar a causa efetiva do aumento do fator VIII [4].

#### **VARIAÇÃO GEOGRÁFICA NA EXPRESSÃO CLÍNICA DA TVE E NA PREVALÊNCIA DOS FATORES DE RISCO**

Muitos estudos apontam para a existência de uma variação geográfica não só na etiologia, mas também na forma de apresentação clínica das TVEs, o que tem implicações no que concerne à abordagem diagnóstica e algoritmos de actuação a seguir em cada centro. As variadas expressões clínicas da TVE nas diferentes áreas geográficas poderão ser explicadas pela combinação de diferentes fatores etiológicos [4].

Assim, o SBC é mais frequente no Ocidente, ao contrário da TVP, cuja prevalência é maior nos países orientais [2].

Relativamente ao SBC, a obstrução isolada a nível das veias hepáticas é mais frequente no Ocidente do que no Oriente. Por outro lado, o bloqueio da porção terminal da VCI por uma rede membranosa, tem sido relatado com maior frequência na Índia (20%), constituindo, todavia, uma causa rara no Ocidente (7%) [4]. Evidências sugerem que as redes membranosas oclusivas não são congénitas, resultando antes de sequelas tardias da prévia obstrução trombótica da VCI [38]. Um estudo recente, realizado na Índia, mostrou que a obstrução isolada da VCI era diagnosticada numa minoria de casos, contrariamente a estudos prévios [58]. Atendendo a que a pobreza, desnutrição, infeções bacterianas recorrentes e filariase, têm sido relacionadas como fatores predisponentes para a obstrução da VCI, provavelmente a melhoria das condições higienossanitárias dos países orientais explicará, pelo menos em parte, a recente alteração na patogênese do SBC [4, 38].

Quanto aos fatores de risco, na Índia a mutação do gene FVL é a principal causa de trombofilia hereditária em doentes com SBC [44].

Relativamente aos AAF, foram detectados em 10% dos doentes com TVE na Índia [44], 2,6% no Japão [59], 23% em Israel [60], e entre 50-73% nos países ocidentais [29].

Quanto aos contraceptivos orais, o seu uso é mais comum no Ocidente, pelo que assumirá nestes países maior importância enquanto fatores de risco para TVE, tendo-se verificado maior predileção para obstrução das veias hepáticas. Por outro lado, sendo a taxa de natalidade superior na Ásia, se conclui que a gravidez e o puerpério, enquanto fatores de risco para TVE, terão aí maior impacto que a Ocidente [4].

Verificou-se que a doença de Behcet e a doença hidática são fatores etiológicos mais frequentes na Turquia do que noutros países [61].

De referir também que terá sido documentado que a maioria dos doentes com TVE, no Ocidente, são do sexo feminino, enquanto na Ásia parece não haver predomínio de qualquer um dos sexos, apesar de se suspeitar haver uma ligeira tendência para o sexo masculino [4].

### NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMP)

As neoplasias mieloproliferativas (NMP) resultam de um distúrbio clonal de stem cells hematopoiéticas, caracterizado pela proliferação de uma ou mais linhagens mieloides: eritróide, megacariocítica, granulocítica ou dos mastócitos. São neoplasias principalmente do adulto, com um pico de frequência entre a quinta e a sétima décadas de vida. Alguns tipos, nomeadamente a Trombocitemia Essencial (TE), são referenciados também em idades pediátricas. A incidência anual das NMPs é de 6-10/100000 indivíduos [62].

Inicialmente, as NMPs caracterizam-se por hiperplasticidade da medula óssea, com maturação hematopoiética efetiva, repercutindo-se num aumento do número de granulócitos, eritrócitos e plaquetas, no sangue periférico. A hepatomegalia e a esplenomegalia são comuns, resultando do sequestro do excesso de células sanguíneas ou duma proliferação anormal de células hematopoiéticas. Apesar de se instalarem insidiosamente, as NMPs têm o potencial de progredir até à falência medular, por mielofibrose, hematopoiese não eficaz ou por transformação numa fase blástica [62].

O gene de fusão BCR-ABL 1 localizado no cromossoma Philadelphia caracteriza as Leucemias Mieloides Crónicas, distinguindo-as das restantes NMPs BCR-ABL negativas (quadro nº3) [62].

#### Quadro 3. Neoplasias Mieloproliferativas (NMP)

Leucemia Mielóide Crónica, BCR-ABL positivo
Leucemia Neutrófila Crónica
Policitemia Vera
Mielofibrose Primária
Trombocitemia Essencial
Leucemia Eosinófila Crónica, NOS
Mastocitose
Neoplasia Mieloproliferativa Não-Classificável

Adaptado de Vardiman *et al.* (2008) [118]

O diagnóstico dos diferentes subtipos de NMPs BCR-ABL negativas tinha por base critérios clínicos, laboratoriais e, em menor extensão, morfológicos. A

descoberta em 2005 da mutação somática V617F do gene Janus Kinase 2 (JAK2) revolucionou a abordagem diagnóstica das NMPs, culminando em 2008 com a revisão dos critérios de classificação das NMPs. Daremos especial enfoque, neste trabalho, aos critérios de classificação da Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE), Mielofibrose Primária (MP) e NMP Não Classificável (NMP-NC)(Quadro 4.)

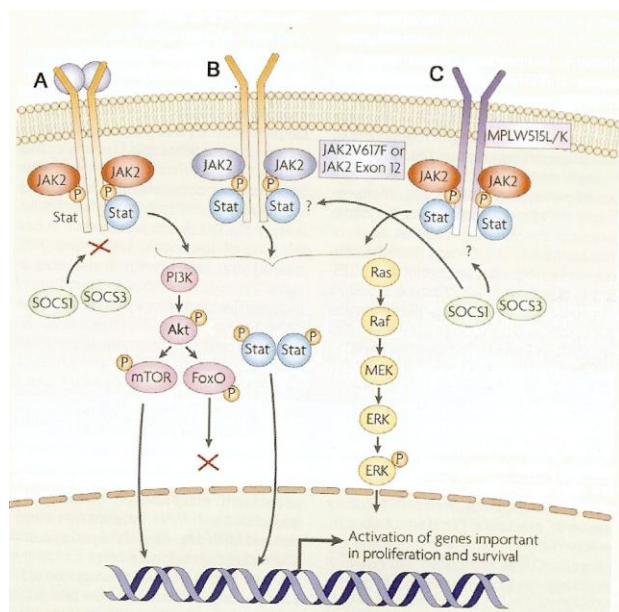
### NMPs e JAK2 V617F

O JAK2 V617F é uma mutação com ganho de função no gene que codifica a tirosina cinase citoplasmática JAK2, que resulta na substituição do aminoácido valina por fenilalanina na posição 617 (V617F) [63]. Esta tirosina cinase desempenha um papel central na transdução de sinal a partir de receptores de múltiplos fatores de crescimento hematopoiéticos [64], nomeadamente a eritropoietina (EPO), interleucina 3 (IL-3), fator estimulante de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), fator estimulante de colónias granulocíticas (G-CSF) e a trombopoietina, aos quais se encontra associada, uma vez que a maioria destes receptores não possui atividade intrínseca de cinase [65]. A ativação da JAK2 conduz, fisiologicamente, à síntese de inúmeras proteínas, através de 3 vias principais: do sinal de transdução e ativação da transcrição (STAT), da via do fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), que actua através de Akt, e pela activação de Ras, que activa subsequentemente ERK, e da proteína cinase ativada por mitogénio (MAPK) (Figura 1). Globalmente, resultará na sobrevivência e proliferação dos progenitores hematopoiéticos [62,65]. Em presença do gene mutado, ocorrerá uma ativação constitutiva do JAK2, resultando em mieloproliferação independente de citocinas, mobilização de progenitores de células sanguíneas e na formação espontânea de colónias eritróides endógenas [66].

Trata-se de uma mutação comum nas NMPs BCR-ABL negativas [67-69], estando presente em mais de 95% dos casos de PV e entre 50-60% dos casos de TE e MF [70]. Recentemente tem vindo a destacar-se como um importante recurso para o diagnóstico das NMP [2], especialmente devido ao facto destas neoplasias serem difíceis de diagnosticar nomeadamente nos doentes que se apresentam com TVE, uma vez que a hipertensão portal, manifestação típica nestes doentes, resultante da congestão venosa pré ou pós-sinusoidal, determina hipersplenismo, hemodiluição e hemorragia oculta, que podem mascarar as alterações no sangue periférico características destas NMPs, com contagens dos



elementos figurados do sangue surpreendentemente normais ou mesmo baixas. Por isso, se tem considerado atualmente o JAK2 mutado como principal marcador molecular destas neoplasias [30,71,72,73].



Adaptado de Vardiman *et al.* (2008) [119]

Figura 1. Mecanismos de ativação do JAK2 cinase através de mutações na via de sinalização do JAK2. **A** Os ligandos das citocinas ligam-se normalmente aos seus receptores, resultando na fosforilação da Janus Cinase 2 (JAK2), recrutamento do transdutor de sinal e ativador das proteínas de transcrição de sinal (Stat), assim como fosforilação e ativação das vias de sinalização a jusante, incluindo os fatores de transcrição Stat, as proteínas sinalizadoras da proteína cinase ativada por mitogénio (MAPK), e a via fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K)-Akt. **B** O JAK2 V617F e as cinases com a mutação no exão 12 do JAK2, ligam-se aos receptores das citocinas, sendo fosforiladas na ausência de ligandos, e desencadeiam a activação ligando-independente das vias de sinalização a jusante. **C** Pelo contrário, os receptores da trombopoietina com a mutação *MPLW515L/K* são capazes de fosforilar o JAK2 wild-type na ausência de trombopoietina, o que resulta na activação das vias de sinalização do JAK2 a jusante. A regulação negativa da sinalização JAK2 é normalmente mediada pelas proteínas supressoras das citocinas sinalizadoras (Socs), nomeadamente SOCS1 e SOCS3; dados recentes indicam que o alelo JAK2 V617F pode escapar ao feedback negativo causado pela SOCS3.

### TVE e JAK2 V617F

Foi documentada uma associação entre a mutação JAK2 e a TVE, tendo-se constatado que mais de 30% dos doentes com TVE apresentavam o JAK2 mutado. Verificou-se também que 58% dos doentes com SBC e 18-35% dos doentes com TVP e TVM seriam portadores da referida mutação [71,74,75,76].

De salientar ainda, que a presença da mutação estava associada ao diagnóstico subsequente de NMP [71]. De facto, foi documentado em doentes com TVE, sem outros sinais de doença hematológica que não a mutação, o desenvolvimento de NMP durante o follow-up, a uma taxa de 52% [71]. Noutro estudo, verificou-se também que a mutação JAK2 estava presente em 18 a 74% dos doentes com TVE e NMP não classificável. Estes dados

vêm realçar a importância da mutação como ferramenta de diagnóstico etiológico no contexto de TVE [77].

Nos últimos anos, esta mutação tem também sido reconhecida como fator de risco independente para as TVEs [71]. Nesse sentido, estudos têm sugerido uma associação entre a mutação e uma maior predisposição para hipercoagulabilidade e trombose [78,79].

Contudo, deve referir-se que não existe, nesta matéria, um pleno consenso entre os autores.

Constatou-se também, numa minoria de doentes com NMP, mutações somáticas do gene JAK2 diferentes de V617F, no entanto essas variantes não foram ainda documentadas em doentes com TVE [80].

### TVE em doentes com NMPs

As trombozes, incluindo as TVEs, constituem uma importante causa de morbilidade e mortalidade nas NMPs [81].

Por outro lado, as NMPs são uma causa sistémica de TVE [2]. Sendo a sua principal causa, são diagnosticadas em 1/2 dos doentes com SBC, e em 1/3 dos doentes com TVP [6,26,28,29,82,83,84,85].

Inúmeros mecanismos têm sido propostos para explicar o estado adquirido pro-trombótico dos doentes com NMP, incluindo anomalias plaquetárias ou eritrocitárias, assim como leucocitose. No entanto, os motivos subjacentes à elevada taxa de TVE nas NMP ainda não foram completamente estabelecidos [77].

Alguns indivíduos com contagens normais de células sanguíneas, que desenvolvem TVE, apresentam nas células hematopoiéticas a mutação JAK2 V617F, indicando que a tendência trombótica poderá preceder o desenvolvimento de NMP [74,85]. Assim, mutações germinativas no gene JAK2 poderão funcionar como alelos de susceptibilidade para o desenvolvimento de NMP, antecedendo a mutação somática V617F [1].

### Disfunção endotelial nas NMPs

Num estudo recente, em dois doentes com PV e SBC, documentou-se nas células endoteliais das vénulas hepáticas terminais, homozigotia para a mutação JAK2 V617F, indicando que estas células poderão estar envolvidas no processo maligno do distúrbio mieloproliferativo, pelo menos numa subpopulação de doentes com PV [86]. Na embriogénese dos mamíferos, já tinha sido identificada uma origem comum às células hematopoiéticas e endoteliais, o hemangioblasto [87,88,89]. Todavia, o papel desta célula na hematopoiese normal, assim como na

<b>Quadro 4. Critérios Diagnósticos das Neoplasias Mieloproliferativas.</b> Adaptado de Vardiman <i>et al.</i> (2008) [118].	
<b>Critérios Diagnósticos da Policitemia Vera (PV).</b> O diagnóstico de PV requer a presença dos 2 critérios maior e de 1 critério menor ou a presença do 1º critério maior e 2 critérios menor.	
Critérios Major	Critérios Minor
1. Hemoglobina >18.5 g/dL nos Homens, 16.5g/dL nas Mulheres ou outras evidências de aumento do volume eritrocitário*. 2. Presença de JAK2V617F ou outra mutação funcional semelhante como a mutação JAK2 exão 12.	1. Biópsia da MO com hipercelularidade para a idade, com crescimento de 3 linhagens (panmielose) e proliferação eritróide, granulocítica e megacariocítica proeminente. 2. Nível de eritropoietina sérica inferior aos valores estipulados para a normalidade. 3. Formação <i>in vitro</i> de colónias eritróides endógena.
<small>*Hemoglobina ou hematócrito &gt;percentil 99 segundo o método de intervalo de referência específico para a idade, sexo, altitude, ou hemoglobina &gt;17g/dL nos Homens, 15g/dL nas Mulheres se associado ao aumento de pelo menos 2g/dL, documentado e sustentado, a partir de um valor de linha de base individual que não pode ser atribuído à correcção da deficiência de ferro ou à massa eritrocitária &gt;25% do valor preditivo normal.</small>	
<b>Critérios Diagnósticos da Mielofibrose Primária (MFP).</b> O diagnóstico requer a presença dos 3 critérios maior e 2 critérios menor.	
Critérios Major	Critérios Minor
1. Presença da proliferação de megacariócitos e atipia <sup>a</sup> , normalmente acompanhada de fibrose por reticulina e/ou fibrose por colagénio, Ou, Na ausência de fibrose por reticulina significativa, as alterações dos megacariócitos devem ser acompanhadas por um aumento da celularidade na MO, caracterizado por proliferação granulocítica e, frequentemente diminuição da eritropoiese (i.e. doença em fase celular pré-fibrótica). 2. Sem critérios da OMS para PV <sup>b</sup> , leucemia mielóide crónica <sup>c</sup> BCR-ABL1+, síndrome mielodisplásico <sup>d</sup> , ou outra neoplasia mielóide. 3. Demonstração do JAK2V617F ou de outro marcador clonal (ex: MPL W515K/L), Ou, Na ausência de um marcador clonal, nenhuma evidência de que a fibrose da MO ou outras alterações sejam secundárias a infecção, distúrbios auto-imunes ou outras condições inflamatórias crónicas, leucemia de células em cabeleira ou outra neoplasia linfóide, malignidade metastática, ou mielopatias tóxicas (crónicas) <sup>e</sup> .	1. Leucoeritroblastose <sup>f</sup> 2. Aumento do nível sérico da desidrogenase láctica <sup>f</sup> 3. Anemia <sup>f</sup> 4. Esplenomegalia <sup>f</sup>
<small><sup>a</sup>Megacariócitos pequenos a grandes com ratio núcleo/citoplasma aberrante e hipercromatina, núcleos bulbosos ou irregularmente dobrados, e agrupados densamente.  <sup>b</sup>Requer insuficiência da terapêutica de reposição do ferro para aumentar o nível de hemoglobina até aos intervalos da PV na presença de diminuição da ferritina sérica. A exclusão de PV baseia-se nos níveis de hemoglobina e hematócrito, não sendo necessário a mensuração da massa eritrocitária.  <sup>c</sup>Requer a ausência de BCR-ABL1.  <sup>d</sup>Requer a ausência de diseritropoiese e disgranulopoiese.  <sup>e</sup>Doentes com condições associadas a mielofibrose reactiva não estão imunes para a MFP, e o diagnóstico deve ser considerado nesses casos na presença de outros critérios.  <sup>f</sup>O grau de anormalidade pode ser borderline ou marcado.</small>	
<b>Critérios Diagnósticos da OMS para Trombocitemia Essencial (TE):</b> O diagnóstico requer a presença de todos os 4 critérios.	
1. Contagem plaquetária sustentada <sup>a</sup> ≥450x10 <sup>9</sup> /L. 2. Biópsia da MO com proliferação, principalmente, da linhagem megacariocítica, com aumento do número de megacariócitos grandes e maduros. Ausência de aumento significativo ou de desvio para a esquerda da granulopoiese neutrofílica ou eritropoiese. 3. Sem critérios da OMS para PV <sup>b</sup> , MFP <sup>c</sup> , leucemia mielóide crónica <sup>d</sup> BCR-ABL1+, ou síndrome mielodisplásico <sup>e</sup> , ou outra neoplasia mielóide. 4. Demonstração do JAK2V617F ou de outro marcador clonal, ou, na ausência de JAK2V617F, nenhuma evidência de trombocitose reactiva <sup>f</sup> .	
<small><sup>a</sup>Sustentada durante o acompanhamento.  <sup>b</sup>Requer insuficiência da terapêutica de reposição do ferro para aumentar o nível de hemoglobina até aos intervalos da PV na presença de diminuição da ferritina sérica. A exclusão de PV baseia-se nos níveis de hemoglobina e hematócrito, não sendo necessário a mensuração da massa eritrocitária.  <sup>c</sup>Requer a ausência de fibrose por reticulina ou colagénio, leucoeritroblastose no sangue periférico ou marcada hipercelularidade da MO acompanhada por morfologia megacariocítica típica da MFP.  <sup>d</sup>Requer a ausência de BCR-ABL1.  <sup>e</sup>Requer a ausência de diseritropoiese e disgranulopoiese.  <sup>f</sup>Causas de trombocitose reactiva incluem deficiência de ferro, esplenectomia, cirurgia, infecção, inflamação, doenças do tecido conjuntivo, cancro metastático e distúrbios linfoproliferativos. No entanto, a presença de uma condição associada com trombocitose reactiva pode não excluir a possibilidade de TE se os 3 primeiros critérios estiverem presentes.</small>	
<b>Diagnóstico da Neoplasia Mieloproliferativa Não-classificável (NMP-NC):</b> Baseia-se em aspectos clínicos, histológicos e genéticos.	
<b>Aspectos Clínicos:</b> São semelhantes aos encontrados nas outras NMP. Numa fase inicial, a organomegalia pode ser mínima ou ausente, mas a esplenomegalia e a hepatomegalia podem ser massivas nos doentes com doença avançada, nos quais as amostras de MO caracterizam-se por uma mielofibrose marcada e/ou aumento do nº de blastos. Os valores hematológicos são variáveis, desde leucocitose ligeira e moderada e trombocitose, a severas citopenias por insuficiência da MO. Alguns doentes apresentam-se com trombose venosa portal.	
<b>Aspectos Histológicos:</b> Numa fase inicial, a biópsia de MO apresenta hipercelularidade e proliferação megacariocítica proeminente, com proliferação granulocítica e eritróide variável. Numa fase tardia, identifica-se na biópsia de MO fibrose densa, e/ou osteomielosclerose, indicando um estado terminal ou de burnt-out.	
<b>Aspectos Genéticos:</b> Não há nenhum marcador citogenético ou molecular específico deste grupo. Alguns doentes com mutação JAK2 como única alteração genética e que não preenchem os critérios diagnósticos de uma NMP específica, são melhor caracterizados como possuindo uma NMP-NC.	
<small>MO: medula óssea; PV: Policitemia Vera; MFP: Mielofibrose Primária.</small>	

patogénese das NMPs, ainda permanece pouco conhecido [90,91]. Desde 1997 que se propôs que a angiogénese no adulto envolveria células progenitoras endoteliais em circulação [92], algumas de origem mieloide, outras, com maior perfil proliferativo, de origem meramente endotelial [93,94]. O endotélio vascular, fornecendo uma superfície não adesiva a plaquetas e neutrófilos em circulação, previne a coagulação. Inúmeros grupos têm, por isso, defendido que a disfunção endotelial poderá contribuir para o estado pró-trombótico nas NMPs, através do recrutamento de células sanguíneas ao local de lesão ou, através da regulação do tónus, interferindo com a libertação de óxido nítrico [73,95,96,97].

Atendendo a que as doenças mieloproliferativas terão origem numa stem cell ou célula progenitora hematopoética primitiva, e ao facto de se ter descrito durante a embriogénese uma origem celular comum às células endoteliais e hematopoéticas, a presença do JAK2 mutado em ambas as células, sugere que o hemangioblasto possa estar, nalgumas subpopulações de doentes com PV, na origem das NMPs [86].

#### **Haplótipo JAK2 46/1 e NMPs**

Recentemente, demonstrou-se uma associação entre o haplótipo hereditário JAK2 46/1 e o risco de desenvolvimento de NMPs em doentes com a mutação adquirida JAK2 V617F [5,98,99,100,101]. Esta associação é forte, apresentando os doentes com o referido haplótipo um risco 3 a 4 vezes superior, aos não portadores, de desenvolvimento de NMPs [5]. Alguns estudos verificaram também uma associação entre o haplótipo 46/1 e as NMPs, em doentes sem a mutação JAK2 V617F [98,102,103], mas com mutações no exão 12 do JAK2 assim como no gene MPL [104,105]. Não obstante, estes dados estão de acordo com a crescente evidência de que o haplótipo 46/1 estará efetivamente associado a NMPs em indivíduos portadores ou não da mutação JAK2 V617F [102,103,106].

#### **Haplótipo JAK2 46/1 e TVE**

Num estudo estabeleceu-se uma associação entre o haplótipo 46/1 e a TVE em indivíduos com JAK2 V617F, documentando-se uma frequência aumentada do haplótipo quer no grupo de doentes com SBC, quer naqueles com TVP. Constatou-se ainda um aumento da frequência do haplótipo 46/1, independentemente da carga alélica da mutação JAK2 V617F [5].

Foi também sugerida uma associação entre o referido haplótipo e a TVE, em doentes com NMP, mas que não eram portadores da mutação JAK2, embora os resultados não tenham obtido significância estatística [5].

Estes achados são de particular relevância, uma vez que o haplótipo 46/1 poderá constituir um novo marcador molecular para o diagnóstico de NMPs em doentes que se apresentem com TVE sem a mutação JAK2 V617F. De facto, os resultados do estudo sugerem que o haplótipo 46/1 poderá ser usado, juntamente com a mutação JAK2 V617F, como auxiliar na avaliação de risco de NMPs em doentes com TVE [5].

Levantou-se também a hipótese de que o haplótipo 46/1 poderia ser funcionalmente diferente de outros alelos JAK2 devido ao aumento da eritropoiese; efetivamente, noutros estudos esta possibilidade já tinha sido ponderada por se ter constatado um menor crescimento de unidades formadoras de colónias de granulócitos e macrófagos (CFU-GM) nos portadores do haplótipo 46/1. É possível que este fenómeno seja específico dos doentes com TVE, especialmente à luz da íntima relação entre NMP e TVE [5].

#### **Sexo, Haplótipo JAK2 46/1 e mutação JAK2 V617F**

Um estudo recente revelou a existência, no sexo feminino, de uma associação significativa entre o haplótipo 46/1 e a ocorrência da mutação somática V617F. No entanto, esta associação não foi constatada no sexo masculino [1].

Atualmente ainda se desconhecem os fatores relacionados com o sexo que poderão condicionar o desenvolvimento da mutação nos indivíduos com o haplótipo 46/1 [107,108,109,110].

#### **Sexo, NMPs e TVE**

Tem-se verificado que as taxas de incidência das NMPs variam em função do sexo, sendo que a TE é mais frequente no sexo feminino, havendo, por outro lado, predomínio masculino nas MF. Na PV as taxas de incidência têm sido inconsistentes. Estudos apontam para um predomínio do sexo feminino em idades mais jovens, com um aumento do risco no sexo masculino a partir dos 50 anos [111].

No que diz respeito às TVEs, durante décadas suspeitou-se que a ocorrência do SBC em mulheres jovens resultasse de NMPs ocultas. Com a demonstração da formação de colónias eritróides na ausência de EPO, um indicador importante de NMPs na era pré-JAK2, chegou-se à conclusão de que estas neoplasias seriam, de facto,

uma causa importante de TVE nessas doentes. Posteriormente, com a introdução do teste JAK2 V617F, confirmou-se que muitos dos casos até então classificados como SBC ideopático, eram, na realidade, secundários a NMPs [74,112].

Inúmeros autores têm defendido que a TVE, nomeadamente o SBC, associada à mutação JAK2, é uma doença mais prevalente no sexo feminino maioritariamente, nas jovens [85]. Geralmente estas doentes apresentam uma baixa carga alélica da mutação e não têm outros fatores de risco pró-trombóticos associados. Esta discrepância indica, todavia, que outros fatores de risco, ainda desconhecidos, serão particularmente relevantes para a apresentação, muitas vezes devastadora, das NMPs nas mulheres jovens [113].

Atendendo a que a carga alélica da mutação é inferior no sexo feminino, tem-se sugerido que o sexo, ao modificar o fenótipo da doença mieloproliferativa, possa estar na base das diferenças de apresentação clínica e complicações entre homens e mulheres com NMPs e JAK2 mutado [81,114].

Recentemente, também se propôs que o sexo poderia, por si próprio, ser um modificador da carga alélica JAK2 V617F, e que esta carga influenciaria a evolução clínica do doente [115,116,117].

---

## CONCLUSÃO

A TVE apesar de ser uma doença rara, é potencialmente fatal, uma vez que a sua evolução clínica pode ser complicada por isquemia intestinal ou hemorragia gastrointestinal.

Trata-se de uma entidade com inúmeros fatores de risco identificados, quer locais quer sistémicos, que podem ser de carácter hereditário ou adquirido, parecendo haver uma variação geográfica no que concerne à sua distribuição.

No que diz respeito ao sexo, observa-se também uma discrepância na prevalência da TVE entre as diferentes regiões, enquanto no ocidente a maioria dos doentes são do sexo feminino, no continente asiático parece verificar-se um ligeiro predomínio do sexo masculino.

Estes factos assumem importantes implicações na abordagem diagnóstica, assim como nos algoritmos de atuação que cada centro deverá seguir.

As trombofilias hereditárias constituem um importante fator de risco, na medida em que estão presentes em mais de 1/3 dos doentes com TVE.

Verificou-se que quer as mutações do FVL quer da protrombina são mais prevalentes nos países ocidentais. Todavia, enquanto a mutação do gene da protrombina se manifesta principalmente como TVP, a mutação FVL associa-se mais frequentemente ao SBC, sobretudo por oclusão da veia cava inferior. Porém, tem-se sugerido que a presença desta mutação isolada terá pouco potencial trombogénico, actuando provavelmente em associação com outros fatores de risco, pelo que será fundamental uma anamnese completa para assim otimizar a abordagem destes doentes. No que diz respeito às deficiências dos inibidores naturais da coagulação, os estudos realizados não são conclusivos quanto à sua importância na patogénese da TVE, face às evidências da sua deficiência adquirida, secundária à disfunção hepática, que muitas vezes acompanha o quadro de trombose.

Sabe-se que fatores de risco circunstanciais como a gravidez, o puerpério, mais nos países orientais, e os contraceptivos orais, principalmente no ocidente, aumentam o risco de SBC, com oclusão predominantemente das veias hepáticas, principalmente nas doentes portadoras de trombofilias hereditárias.

Quanto aos fatores de risco locais, apesar de serem causas raras de SBC, estão especialmente associados à TVP, estando presentes em pelo menos 1/3 dos doentes.

As NMPs são a principal causa de TVE, sendo diagnosticadas em metade dos doentes com SBC, e em 1/3 dos doentes com TVP. No entanto, estes doentes são difíceis de diagnosticar, uma vez que a hipertensão portal, que acompanha muitas vezes a TVE, determina hiperesplenismo, hemodiluição e hemorragia oculta, que podem mascarar as alterações no sangue periférico características destas NMPs. Neste contexto, a constatação de que a mutação recentemente descoberta JAK2 V617F era comum nas NMP BCR-ABL negativas, estando presente em praticamente todos os casos de PV e em mais de metade dos casos de TE e MF, revolucionou a abordagem diagnóstica destas neoplasias. Foi também documentada uma associação entre a mutação JAK2 e a TVE, tendo-se verificado que a presença da mutação nestes doentes estava associada ao diagnóstico subsequente de NMP, o que realça a importância da mutação como ferramenta de diagnóstico etiológico no contexto de TVE.

Nos últimos anos a mutação JAK2 V617F tem sido reconhecida como fator de risco independente para as TVEs, sugerindo-se que aumente o risco de trombose, o que não reúne pleno consenso entre os autores. Todavia

têm sido propostos inúmeros mecanismos para explicar o potencial estado adquirido pró-trombótico destes doentes.

A identificação em células hematopoiéticas da mutação JAK2 V617F em indivíduos que desenvolvem TVE, indica que a tendência trombótica poderá preceder o desenvolvimento de NMP. Assim, mutações germinativas no gene JAK2, antecedendo a mutação somática V617F, poderão funcionar como alelos de susceptibilidade para o desenvolvimento de NMP.

Propôs-se também que a disfunção endotelial poderá contribuir para o estado trombótico nestas neoplasias. A constatação da presença do JAK2 mutado em células endoteliais das vénulas hepáticas e em células hematopoiéticas numa subpopulação de doentes com PV, sugere que o hemangioblasto, do qual ambas derivam, possa estar na origem das NMPs, pelo menos nesse grupo de doentes.

Evidências recentes têm documentado uma associação entre o haplótipo JAK2 46/1 e as NMPs tanto em indivíduos portadores da mutação JAK2 V617F como em não portadores. Verificou-se igualmente uma associação entre o haplótipo 46/1 e a TVE em indivíduos com a mutação JAK2, o que sugere que este haplótipo possa ser usado, juntamente com a mutação JAK2 V617F, como auxiliar na avaliação de risco de NMPs em doentes com TVE.

Recentemente, verificou-se uma importante associação entre o haplótipo 46/1 e a ocorrência da mutação somática V617F no sexo feminino, ao contrário do masculino, o que sugere que fatores relacionados com o sexo, ainda desconhecidos, condicionam o desenvolvimento da mutação nas mulheres com este haplótipo 46/1. Foi também documentado que TVE associada à mutação JAK2, é mais prevalente em jovens do sexo feminino, e que estas apresentam, paradoxalmente, baixas cargas alélica da mutação.

Assim, fatores de risco ainda desconhecidos, associados ao sexo, serão particularmente relevantes para a apresentação, muitas vezes devastadora, das NMPs nas mulheres jovens. Por isso, foi sugerido que o sexo, ao modificar o fenótipo da doença mieloproliferativa, possa estar na base das diferenças de apresentação clínica e complicações entre homens e mulheres com NMPs e JAK2 mutado.

Atendendo a que, na origem das TVEs, se tem frequentemente verificado uma etiologia multifatorial, torna-se indispensável uma avaliação extensa do doente, no sentido de otimizar a abordagem clínica e terapêutica.

Torna-se desta forma evidente, não só no domínio das NMPs, mas também em relação aos demais fatores de risco, que persistem ainda muitas questões por esclarecer. Dada a inespecificidade dos sintomas da TVE, e à gravidade associada a este quadro, é indispensável proceder atempadamente ao diagnóstico da TVE, o que à luz dos conhecimentos actuais, permanece um grande desafio.

### Agradecimentos

O meu especial agradecimento à Dra. Alexandra Mota pela amabilidade de prontamente se ter disponibilizado a orientar esta minha derradeira tarefa no já longo e árduo caminho para a minha formação.

Aproveito para dedicar uma palavra de sentido reconhecimento aos meus pais, pela tenaz dedicação com que sempre se empenharam no meu crescimento enquanto Ser Humano.

Por último, não deixarei de recordar quem me acompanha desde o início desta jornada, com quem tudo partilho, e a quem hoje tudo devo...

---

### BIBLIOGRAFIA

- 1.Colaizzo D, Tiscia GL, Bafunno V, Amitrano L, Vergura P, Lupone MR, *et al.* Sex modulation of the occurrence of JAK2 V617F mutation in patients with splanchnic venous thrombosis. *Thrombosis Research* 2011; 128: 233-236.
- 2.De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med* 2010; 5: 487-494.
- 3.Riva N, Rancan E, Ageno W, Dentali F. Unmet clinical needs in the management of patients with splanchnic vein thrombosis. *Intern Emerg Med* 2010; 5:459-461.
- 4.Shetty S, Ghosh K. Thrombophilic dimension of Budd Chiari Syndrome and Portal Venous Thrombosis – A concise review. *Thrombosis Research* 2010; 127: 505-512.
- 5.Smalberg JH, Koehler E, Murad SD, Plessier A, Seijo S, Trebicka J, *et al.* The JAK2 46/1 haplotype in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. *Blood* 2011; 117:3968-3973.
- 6.Darvish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, *et al.* (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009; 151:167–175.
- 7.Valla D. Hepatic venous outflow tract obstruction etiopathogenesis: Asia versus the West. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:204-211.
- 8.Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, Amarapurkar D, Hamid S, Hashizume M, *et al.* Members of the APASL Working Party on Portal Hypertension . Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver Int* 2006; 26:512-519.



9. Almdal TP, Sorensen TI. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: analysis of hospitalization registry data. The Danish Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 1991; 13:650-655.
10. Rajani R, Melin T, Björnsson E, Broomé U, Sangfelt P, Danielsson A, *et al.* Budd-Chiari syndrome in Sweden: epidemiology, clinical characteristics and survival – an 18-year experience. *Liver Int* 2009; 29:253-259.
11. Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal Vein Thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006; 12:2115-2119.
12. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 2008; 95:1245-1251.
13. Acosta S, Ogren M, Sternby NH, Bergqvist D, Björck M. Mesenteric venous thrombosis with transmural intestinal infarction: a population-based study. *J Vasc Surg* 2005; 41:59-63.
14. Dentali F, Ageno W, Witt D, Malato A, Clark N, Garcia D, *et al.* Natural history of mesenteric venous thrombosis in patients treated with vitamin K antagonists: a multi-centre, retrospective cohort study. *Thromb Haemost* 2009; 102:501-504.
15. Darvish Murad S, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, Haagsma EB, *et al.* Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004; 39:500-508.
16. Mentha G, Giostra E, Majno PE, Bechstein WO, Neuhaus P, O'Grady J, *et al.* Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006; 44:520-528.
17. Darvish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, *et al.* (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009; 151:167-175.
18. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC, European Group for the Study of Vascular Disorders of the Liver. Budd Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003; 38:364-371.
19. Senzolo M, Cholongitas EC, Patch D, Burroughs AK. Update on the classification, assessment of prognosis and therapy of Budd-Chiari syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2:182-190.
20. Hadengue A, Poliquin M, Vilgrain V, Belghiti J, Degott C, Erlinger S, *et al.* The changing scene of hepatic vein thrombosis: recognition of asymptomatic cases. *Gastroenterology* 1994; 106:1042-1047.
21. Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, Younsi EIM, Mallet A, *et al.* Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999; 30:84-89.
22. Darvish Murad S, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Haagsma EB, Kuipers EJ, *et al.* Pathogenesis and treatment of Budd-Chiari syndrome combined with portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:83-90.
23. Kamath P. Budd-Chiari syndrome: radiologic findings. *Liver Transp* 2006; 12:S21-S22.
24. Condat B, Valla D. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3:505-515.
25. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000; 32:466-470.
26. Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, van Uum SH, van Nieuwkerk CM, Adang RP, *et al.* Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001; 49:720-724.
27. Bradbury MS, Kavanagh PV, Chen MY, Weber TM, Bechtold RE. Noninvasive assessment of portomesenteric venous thrombosis: current concepts and imaging strategies. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26:392-404.
28. Denninger MH, Chai't Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, *et al.* Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31:587-591.
29. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, *et al.* Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000; 96:2364-2368.
30. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, *et al.* Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2006; 44:1528-1534.
31. Plessier A, Darwish Murad S, Hernandez Guerra M, European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie) *et al.* Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2009; 151:210-218.
32. Johnson CM, Mureebe L, Silver D. Hypercoagulable states: a review. *Vasc Endovascular Surg* 2005; 39:123-33.
33. Arruda VR, Von Zuben PM, Chiaparin LC, *et al.* The mutation Ala677\*Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 77:812-21.
34. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Osendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, *et al.* Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to APC. *Nature* 1994; 369:64-7.35.
35. Pepe G, Rickards O, Vanegas OC, Brunelli T, Gori AM, Giusti B, *et al.* Prevalence of factor V Leiden mutation in non-European populations. *Thromb Haemost* 1997; 77:329-31.
36. Simkova M, Batorova A, Dostalova K, Pozgayova S, Simko F, Kovacs L. Factor V Leiden in patients with venous thrombosis in Slovak population. *Gen Physiol Biophys* 2004; 23:435-42.
37. Greengard JS, Eichinger S, Griffin JH, Bauer KA. Brief report: variability of thrombosis among homozygous siblings with resistance to activated protein C due to an Arg-NGln mutation in the gene for factor V. *N Engl J Med* 1994; 331:1559-62.



38. De Stefano V, Za T, Ciminello A, Betti S, Rossi E. Causes of Adult Splanchnic Vein Thrombosis in The Mediterranean Area. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3; Open Journal System
39. Kumar SI, Kumar A, Srivastava S, Saraswat VA, Aggarwal R. Low frequency of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in patients with hepatic venous outflow tract obstruction in northern India: a case-control study. *Indian J Gastroenterol* 2005;24:211–5.
40. Deltenre P, Denninger MH, Hillaire S, Guillin MC, Casadevall N, Brière J, *et al.* Factor V Leiden related Budd-Chiari syndrome. *Gut* 2001;48:264–8.
41. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;15:3698–703.
42. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, *et al.* Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998;79:706–8.
43. Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99:675–682.
44. Mohanty D, Shetty S, Ghosh K, Pawar A, Abraham P. Hereditary Thrombophilia as a cause of Budd-Chiari syndrome: a study from Western India. *Hepatology* 2001;34:666–70.
45. Dutta A K, Chacko A, George B, Joseph J A, Nair S C, Mathews V. Risk factors of thrombosis in abdominal veins. *World J Gastroenterol* 2008; 14:4518–4522.
46. Vayá A, Plumé G, Bonet E, Carrasco P, Morales-Suárez-Varela MM. Hyperhomocysteinemia and the methylene tetrahydrofolate reductase C677T mutation in splanchnic vein thrombosis. *European Journal of Haematology* 2010; 86:167–172.
47. Gabr MA, Bessa SS, El-Zamarani EA. Portal vein thrombosis in Egyptian patients with liver cirrhosis: Role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation. *Hepatol Res* 2010;40:486–93.
48. Erkan O, Bozdayi AM, Disibeyaz S, Oguz D, Ozcan M, Bahar K, *et al.* Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:339–43.
49. Nseir B, Panicker J. Antiphospholipids antibodies in a 12-month-old presenting with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25: 233–5.
50. Vora S, Shetty S, Salvi V, Satoskar P, Ghosh K. A comprehensive screening analysis of antiphospholipid antibodies in Indian women with fetal loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:136–40.
51. Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, Nakos S, Gafou A, Manouras A, *et al.* Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. *Arch Surg* 2006; 141:663–669.
52. Fimognari FL, Violi F. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Intern Emerg Med* 2008; 3:213–218.
53. Perarnau JM, Bacq Y. Hepatic vascular involvement related to pregnancy, oral contraceptives, and estrogen replacement therapy. *Semin Liver Dis* 2008;28: 315–27.
54. Valla D, Le MG, Poynard T, Zucman N, Rueff B, Benhamou JP. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case control study. *Gastroenterology* 1986;90:807–11.
55. Bismuth E, Hadengue A, Hammel P, Benhamou JP. Hepatic vein thrombosis in Behçet's disease. *Hepatology* 1990;11:969–74.
56. Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M (2007) Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *J Thromb Haemost* 5:642–645.
57. Martinelli I, Primignani M, Aghemo A, Reati R, Bucciarelli P, Fabris F, *et al.* High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. *J Hepatol* 2009;50:916–22.
58. Ghosh K, Shetty S, Madkaikar M, Pawar A, Nair S, Khare A, *et al.* Venous thromboembolism in young patients from western India: a study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:158–65.
59. Okuda H, Yamagata H, Obata H, Iwata H, Sasaki R, Imai F, *et al.* Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. *J Hepatol* 1995;22:1–9.
60. Hirshberg B, Shouval D, Fibach E, Friedman G, Ben-Yehuda D. Flow cytometric analysis of autonomous growth of erythroid precursors in liquid culture detects occult polycythemia vera in the Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2000;32:574–8.
61. Uskudar O, Akdogan M, Sasmaz N, Yilmaz S, Tola M, Sahin B. Etiology and portal vein thrombosis in Budd-Chiari syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14: 2858–62.
62. Vardiman JW, Brunning RD, Arber DA, Le Beau MM, Porwitt A, Tefferi A, *et al.* Introduction and overview of the classification of the Myeloid Neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>th</sup> edn. Lyon: IARC, 2008:18–26.
63. Kralovics R, Teo SS, Li S, Theodorides A, Buser A, Tichelli A, *et al.* Acquisition of the V617F mutation of JAK2 is a late genetic event in a subset of patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 2006;108:1377–1380.
64. Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2006; 107:4214–4222.
65. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Essential Haematology. 5<sup>th</sup> edn. Blackwell Publishing Inc; 2006:230–232.
66. Shetty S, Kulkarni B, Pai N, Mukundan P, Kasatkar P, Ghosh K. Jak2 across a spectrum of venous thrombosis cases. *Am J Clin Pathol* 2010; 134:82–85.
67. Cheung B, Radia D, Pantelidis P, Yadegarfar G, Harrison C. The presence of the JAK2 V617F mutation is associated with a higher haemoglobin and increased risk of thrombosis in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* 2006;132:244–245.
68. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, Carobbo A, Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status [letter]. *Haematologica.* 2007;92:135–136.

69. Ziakas PD. Effect of JAK2 V617F on thrombotic risk in patients with essential thrombocythemia: measuring the uncertain. *Haematologica*. 2008;93:1412-1414.
70. Tefferi A, Skoda R, Vardiman JW. Myeloproliferative neoplasms: contemporary diagnosis using histology and genetics. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 627-637.
71. Dentali F, Squizzato A, Brivio L, Appio L, Campiotti L, Crowther M, Grandi AM, Ageno W. JAK2V617F mutation for the early diagnosis of Ph-myeloproliferative neoplasms in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Blood* 2009; 113:5617-5623.
72. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol*. 2005; 129:553-560.
73. Pemmaraju N, Hamilton JP, Cameron AM, Sisson S, Moliterno AR. Abdominal venous thrombosis presenting in Myeloproliferative neoplasm with JAK2 V617F mutation: a case report. *J Medical Case Reports* 2012; 6:102.
74. Patel RK, Lea NC, Heneghan MA, Westwood NB, Milojkovic D, Thanigaikumar M, et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology*. 2006; 130:2031-2038.
75. Regina S, Herault O, D'Alteroche L, et al. JAK2 V617F is specifically associated with idiopathic splanchnic vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5:859-861.
76. Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, et al. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5:55-61.
77. Xavier S, Gadelha T, Pimenta G, Eugénio AM, Ribeiro DD, Gomes FM, et al. JAK2V617F mutation in patients with Splanchnic Vein Thrombosis. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1770-1777.
78. Marchetti M, Castoldi E, Spronk HM, van Oerle R, Balducci D, Barbui T, Rosing J, Ten Cate H, Falanga. Thrombin generation and activated protein C resistance in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2008; 112:4061-4068.
79. Dahabreh IJ, Zoi K, Giannouli S, Zoi C, Loukopoulos D, Voulgarelis M. Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia. *Leuk Res* 2009; 33:67-73.
80. Fiorini A, Chiusolo P, Rossi E, Za T, De Ritis DG, Ciminello A, Leone G, De Stefano V. Absence of the JAK2 exon 12 mutations in patients with splanchnic venous thrombosis na without overt myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol* 2009; 84:126-127.
81. Stein BL, Rademaker A, Spivak JL, Moliterno AR. Gender and vascular complications in the JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms. *Thrombosis* 2011;2011: 87416.
82. Martinelli I, De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins: a narrative review. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1136-1144.
83. De Stefano V, Teofili L, Leone G, Michiels JJ. Spontaneous erythroid colony formation as the clue to an underlying myeloproliferative disorder in patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23:411-418.
84. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al. (European Network for Vascular Disorders of the Liver). Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009;151:167-175.
85. Kiladjin JJ, Cervantes F, Leebek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevrety S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008; 111:4922-4929.
86. Sozer S, Fiel MI, Schiano T, Xu M, Mascarenhas J, Hoffman R. The presence of JAK2V617F mutation in the liver endothelial cells of patients with Budd-Chiari syndrome. *Blood* 2009; 113:5246-5249.
87. Bailey AS, Fleming WH. Converging roads: evidence for an adult hemangioblast. *Exp Haematol* 2003;31:987-993.
88. Bollerot K, Pouget C, Jaffredo T. The embryonic origins of hematopoietic stem cells: a tale of hemangioblast and hemogenic endothelium. *AP-MIS* 2005; 113:790-803.
89. Jaffredo T, Nottingham W, Liddiard K, Bollerot K, Pouget C, de Bruijn M. From hemangioblast to hematopoietic stem cell: an endothelial connection? *Exp Hematol* 2005; 33:1029-1040.
90. Park C, Ma YD, Choi K. Evidence for Hemangioblast. *Exp Hematol* 2005; 33:965-970.
91. Prindull GA, Fibach E. Are postnatal hemangioblast generated by dedifferentiation from committed hematopoietic stem cells?. *Exp Hematol* 2007;35:691-701.
92. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, Zee RV, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275:964-967.
93. Yoder MC, Mead LE, Prater D, Krier TR, Karim NM, Li F, et al. Redefining endothelial cells via clonal analysis and hematopoietic stem/progenitor cell principals. *Blood* 2007;109:1801-1809.
94. Prater DN, Case J, Ingram DA, Yoder MC. Working hypothesis to redefine endothelial progenitor cells. *Leukemia* 2007;21:1141-1149.
95. Robertson B, Urquhart C, Ford I, Townend J, Watson HG, Vickers MA, et al. Platelet and coagulation activation markers in myeloproliferative diseases: relationships with JAK2 V617F status, clonality, and antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2007;5:1679-1685.
96. Bellucci S, Michiels JJ. The role of JAK2 V617F mutation, spontaneous erythropoiesis and megakaryocytopoiesis, hypersensitive platelets, activated leucocytes, and endothelial cells in the etiology of thrombotic manifestations in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:32:381-398.
97. Duda DG, Fukumura D, Jain RK. Role of eNOS in neovascularization: NO for endothelial progenitor cells. *Trends Mol Med* 2004;10:143-145.
98. Jones AV, Chase A, Silver RT, Oscier D, Zoi K, Wang YL, et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet* 2009; 41:446-449.
99. Kilpivaara O, Mukherjee S, Schram AM, Wadleigh M, Mullally A, Ebert BL, et al. Germline JAK2 SNP is associated with

- predisposition to the development of JAK2(V617F)-positive myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet* 2009; 41:455-459.
- 100.** Olcaydo D, Harutyunyan A, Jager R, Berg T, Gisslinger B, Pabinger I, et al. A common JAK2 haplotype confers susceptibility to myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet* 2009; 41:450-454.
- 101.** Villani L, Bergamaschi G, Primignani M, et al. JAK2 46/1 haplotype predisposes to splanchnic vein thrombosis-associated BCR-ABL negative classic myeloproliferative neoplasms [letter]. *Leuk Res* 2012; 36:7-9.
- 102.** Andrikovics H, Nahajevszky S, Koszarska M, Meggyesi N, Bors A, Halm G, et al. JAK2 46/1 haplotype analysis in myeloproliferative neoplasms and acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2010; 24:1809-1813.
- 103.** Pardananani A, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Wolanskyi AP, Hanson CA, et al. The JAK2 46/1 haplotype confers susceptibility to essential thrombocythemia regardless of JAK2 V617F mutational status-clinical correlates in a study of 226 consecutive patients. *Leukemia* 2010; 24:110-114.
- 104.** Jones AV, Campbell PJ, Beer PA, Schnittger S, Vannucchi AM, Zoi K, et al. The JAK2 46/1 haplotype predisposes to MPL-mutated myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2010; 115:4517-4523.
- 105.** Olcaydo D, Skoda RC, Looser R, Li S, Cazzola M, Pietra D, et al. The "GGCC" haplotype of JAK2 confers susceptibility to JAK2 exon 12 mutation-positive polycythemia vera. *Leukemia* 2009; 23:1924-1926.
- 106.** Tefferi A, Lasho TL, Patnaik MM, Finke CM, Hussein H, Hogan WJ, et al. JAK2 germline genetic variation affects disease susceptibility in primary myelofibrosis regardless of V617F mutational status: nullizygosity for the JAK2 46/1 haplotype is associated with inferior survival. *Leukemia* 2010; 24:105-109.
- 107.** Mertens F, Johansson B, Mitelman F. Age- and Gender-related heterogeneity of cancer chromosome aberrations. *Cancer Genet Cytogenet* 1993;70:6-11.
- 108.** Mauritzson N, Johansson B, Albin M, Billstrom R, Ahlgren T, Mikoczy Z, et al. A single center population-based consecutive series of 1500 cytogenetically investigated adult hematological malignancies: karyotypic features in relation to morphology, age and gender. *Eur J Haematol* 1999;62:95-102.
- 109.** Bjork J, Albin M, Mauritzson N, Stromberg U, Johansson B, Hagmar L. Smoking and acute myeloid leukemia: associations with morphology and karyotypic patterns and evaluation of dose-response relations. *Leuk Res* 2001;25:865-872.
- 110.** Paulsson K, Sall T, Fioretos T, Mitelman F, Johansson B. The incidence of trisomy 8 as a sole chromosomal aberration in myeloid malignancies varies in relation to gender, age, prior iatrogenic genotoxic exposure, and morphology. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;130:160-165.
- 111.** Cartwright RA, Gurney KA, Moorman AV. Sex ratios and the risks of haematological malignancies. *Br J Haematol* 2002; 118:1071-1077.
- 112.** Valla D, Casadevall N, Lacombe C, Varet B, Goldwasser E, Franco D, et al. Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis. A prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103:329-334.
- 113.** Pemmaraju N, Moliterno AR, Williams DM, Rogers O, Spivak JL. The quantitative JAK2 V617F neutrophil allele burden does not correlate with thrombotic risk in essential thrombocythosis. *Leukemia* 2007;21:2210-2212.
- 114.** Stein BL, Williams DM, Wang NY, Isaacs MA, Pemmaraju N, Spivak JL, Moliterno AR. Sex differences in the JAK2 V617F allele burden in chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica* 2010; 95:1090-1097.
- 115.** Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006;355:2452-2466.
- 116.** Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood* 2007;110:4030-4036.
- 117.** Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardananani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2 V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia* 2008;22:1299-1307.
- 118.** Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, et al. Myeloproliferative Neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4<sup>th</sup> edn. Lyon: IARC, 2008: 326-329.
- 119.** Vardiman JW, Brunning RD, Arber DA, Le Beau MM, Porwit A, Tefferi A, et al. Introduction and Overview of the Classification of the Myeloid Neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4<sup>th</sup> edn. Lyon: IARC, 2008: 326-329.